

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION  
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété  
Intellectuelle  
Bureau international



(43) Date de la publication internationale  
29 mars 2001 (29.03.2001)

PCT

(10) Numéro de publication internationale  
**WO 01/21297 A1**

(51) Classification internationale des brevets<sup>7</sup>: **B01F 17/00**

(74) Mandataire: **JACOBSON, Claude**; Cabinet Lavoix, 2,  
place d'Estienne d'Orves, F-75441 Paris Cedex 09 (FR).

(21) Numéro de la demande internationale:

PCT/FR00/02434

(22) Date de dépôt international:

4 septembre 2000 (04.09.2000)

(25) Langue de dépôt:

français

(26) Langue de publication:

français

(30) Données relatives à la priorité:

99/11745

20 septembre 1999 (20.09.1999) FR

(71) Déposant (*pour tous les États désignés sauf US*):  
**CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE (CNRS)** [FR/FR]; 3, rue Michel Ange, F-75016  
Paris (FR).

(81) États désignés (*national*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ,  
BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE,  
DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU,  
ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS,  
LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO,  
NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR,  
TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) États désignés (*régional*): brevet ARIPO (GH, GM, KE,  
LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), brevet eurasien  
(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen  
(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU,  
MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM,  
GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (*pour US seulement*): **BIBETTE,**  
**Jérôme, Michel, Jacques** [FR/FR]; 16, rue Boulan,  
F-33000 Bordeaux (FR). **LEAL CALDERON, Fernando**  
[FR/FR]; 8, impasse Jamin, F-33650 La Brède (FR).  
**GORRIA, Philippe** [FR/FR]; Appartement 33, 5, rue de  
la Vallère, F-33700 Mérignac (FR).

Publiée:

— Avec rapport de recherche internationale.

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.

(54) Title: POLYDISPERSE DOUBLE EMULSION, CORRESPONDING MONODISPERSE DOUBLE EMULSION AND METHOD FOR PREPARING THE MONODISPERSE EMULSION

(54) Titre: EMULSION DOUBLE POLYDISPERSE, EMULSION DOUBLE MONODISPERSE CORRESPONDANTE ET PROCEDE DE PREPARATION DE L'EMULSION MONODISPERSE

(57) Abstract: The invention concerns a fractionable polydisperse stable double oil-in-water emulsion, consisting of 50 to 95 wt.%, relative to the total weight of the double emulsion, droplets of an invert monodisperse emulsion Ei dispersed in a continuous aqueous phase; the continuous aqueous phase comprising a polysaccharide thickening agent in a proportion of 1 to 10 wt.% relative to the total weight of the continuous aqueous phase; a water-soluble ethylene oxide and propylene oxide block copolymer as surfactant; and an osmotic pressure balancing agent; the emulsion Ei having a viscosity not higher than the viscosity of the continuous aqueous phase and consisting of 50 to 95 wt.%, relative to the total weight of Ei, droplets of an internal aqueous phase dispersed in an oily phase; the internal aqueous phase comprising at least an active hydrophilic substance; the oily phase comprising polyglycerol polyricinoleate as surfactant. The invention further concerns the corresponding monodisperse double emulsion of the same formulation and the method for preparing it starting from the claimed polydisperse double emulsion.

(57) Abrégé: La présente invention concerne une émulsion double stable, polydisperse, fractionnable, de type eau dans l'huile dans eau constituée de 50 à 95 % en poids, par rapport au poids total de l'émulsion double, de gouttelettes d'une émulsion inverse Ei monodisperse dispersées dans une phase aqueuse continue; la phase aqueuse continue comprenant un agent épaississant polysaccharidique à raison de 1 à 10 % en poids par rapport au poids total de la phase aqueuse continue; un copolymère séquencé hydrosoluble d'oxyde d'éthylène et d'oxyde de propylène à titre de tensioactif; et un agent d'équilibrage de la pression osmotique; l'émulsion Ei présentant une viscosité inférieure ou égale à la viscosité de la phase aqueuse continue et étant constituée de 50 à 95 % en poids, par rapport au poids total de Ei, de gouttelettes d'une phase aqueuse interne dispersées dans une phase huileuse; la phase aqueuse interne comprenant au moins une substance active hydrophile; la phase huileuse comprenant du polyricinoléate de polyglycérol à titre de tensioactif. L'invention a en outre pour objet l'émulsion double, monodisperse, correspondante, de même formulation et son procédé de préparation au départ de l'émulsion double polydisperse revendiquée.

WO 01/21297 A1

**Emulsion double polydisperse, émulsion double monodisperse  
correspondante et procédé de préparation de l'émulsion monodisperse**

L'invention concerne une émulsion double stable, monodisperse de type eau dans huile dans eau, son procédé de préparation ainsi que l'émulsion double, stable polydisperse, utilisée comme émulsion de départ dans le procédé de préparation.

5 L'intérêt des émulsions doubles est largement reconnu dans des domaines aussi divers que les domaines pharmaceutiques, cosmétiques, phytosanitaires, alimentaires et/ou des revêtements de type peintures.

Les émulsions doubles de type eau dans huile dans eau permettent notamment l'encapsulation de substances actives variées au niveau de la phase aqueuse interne. Dans des conditions bien déterminées, il est en effet possible  
10 de provoquer le relargage des substances actives, encapsulées tout en contrôlant leur cinétique de libération.

La préparation d'émulsions doubles stables de type eau dans huile dans eau comprenant dans leur phase aqueuse interne une substance active est  
15 problématique. La mise au point de telles émulsions est généralement réalisée par tâtonnement sur la base de règles empiriques en fonction des constituants en présence dans les différentes phases. Dans la technique, les émulsions doubles monodisperses sont particulièrement recherchées du fait de leur homogénéité : elles permettent notamment un relargage régulier des matières  
20 actives.

On connaît différents procédés de préparation d'émulsions monodisperses : un premier procédé est celui décrit dans EP 442 831 et EP 517 987. Ce procédé implique le fractionnement d'une émulsion primaire de départ, polydisperse, par crémages successifs. Il est long et fastidieux et pas facilement  
25 applicable à une échelle industrielle. Un second procédé est décrit dans FR 97 00 690. Il consiste à soumettre une émulsion primaire de départ viscoélastique, à un cisaillement contrôlé de telle sorte qu'un même cisaillement maximal soit appliqué à l'ensemble de l'émulsion. Ce procédé présente différents avantages et notamment permet un contrôle de la taille des gouttelettes de l'émulsion  
30 monodisperse obtenue.

Lorsqu'on applique l'un ou l'autre de ces procédés à une émulsion double, il est essentiel de ne pas induire la destruction de l'émulsion double, en provoquant par exemple la coalescence des gouttelettes formant l'émulsion ou la fuite prématurée du principe actif.

Dans ces conditions, on comprend que la mise au point d'une émulsion double de type eau dans huile dans eau qui soit à la fois stable et fractionnable soit des plus délicates. Il doit être entendu que dans le cadre de l'invention, on entend par émulsion fractionnable une émulsion qu'il est possible  
5 de traiter selon les procédés décrits ci-dessus en vue d'obtenir une émulsion, de même nature (de type eau dans huile dans eau), de même formulation (mêmes compositions des différentes phases), qui soit à la fois stable et monodisperse.

Dans le contexte de la présente description, l'émulsion double de type eau dans l'huile dans eau est constituée de gouttelettes d'une émulsion inverse,  
10 Ei monodisperse, dispersées dans une phase continue aqueuse (ou phase aqueuse externe), l'émulsion Ei étant elle-même constituée de gouttelettes d'une phase aqueuse interne dispersées dans une phase huileuse.

Selon l'invention, le terme monodisperse caractérise les émulsions pour lesquelles la distribution granulométrique des gouttelettes de phase  
15 dispersée est très étroite.

On considère que la distribution est très étroite lorsque la polydispersité est inférieure ou égale à 30%, et de préférence de l'ordre de 5 à 25%, par exemple entre 10 et 20%.

Dans le cadre de l'invention, la polydispersité est définie comme le  
20 rapport de l'écart-type de la courbe de Gauss représentant la variation du volume occupé par la matière dispersée en fonction du diamètre des gouttelettes au diamètre moyen des gouttelettes.

Ainsi, l'expression "émulsion inverse monodisperse Ei" désigne une émulsion de type eau dans huile constituée de gouttelettes d'eau dispersées  
25 dans l'huile, pour laquelle la distribution granulométrique des gouttelettes d'eau est très étroite (polydispersité inférieure à 30 %).

Selon un premier aspect, la présente invention fournit une émulsion double, polydisperse, de type eau dans huile dans eau, stable et fractionnable. Dans cette émulsion double, la distribution du diamètre des gouttelettes  
30 d'émulsion Ei dispersées dans la phase continue aqueuse est large alors que la distribution du diamètre des gouttelettes de phase aqueuse interne dispersées dans la phase huileuse de l'émulsion Ei est étroite.

Plus précisément, l'émulsion double fractionnable de l'invention est constituée de 50 à 95% en poids, par rapport au poids total de l'émulsion double,

de gouttelettes d'une émulsion inverse Ei monodisperse, dispersées dans une phase aqueuse continue ;

- la phase aqueuse continue comprenant un agent épaississant polysaccharidique à raison de 1 à 10% en poids par rapport au poids total de la phase continue aqueuse ; un copolymère séquencé hydrosoluble d'oxyde d'éthylène et d'oxyde de propylène à titre de tensioactif ; et un agent d'équilibrage de la pression osmotique ;

- l'émulsion Ei présentant une viscosité inférieure ou égale à la viscosité de la phase aqueuse continue et étant constituée de 50 à 95% en poids, par rapport au poids total de Ei, de gouttelettes d'une phase aqueuse interne dispersées dans une phase huileuse ;

- la phase aqueuse interne comprenant au moins une substance active hydrophile ;

- la phase huileuse comprenant du polyricinoléate de polyglycérol à titre de tensioactif.

L'émulsion double de l'invention comprend de 50 à 95% en poids, de préférence au moins 60% en poids, par exemple de 65 à 85% en poids, par rapport au poids total de l'émulsion double, de gouttelettes d'émulsion Ei.

Des exemples d'agents épaississants polysaccharidiques utilisables selon l'invention sont la mousse d'Irlande, la gomme adragante, l'amidon et ses dérivés, la cellulose et ses dérivés (et plus particulièrement l'hydroxyéthylpropylcellulose, l'hydroxybutylméthylcellulose, l'hydroxypropylméthylcellulose, l'hydroxyéthylcellulose ou la carboxyméthylcellulose), la gomme xanthane, la gomme de guar, les carraghénanes et les alginates.

Les agents épaississants préférés sont les alginates qui sont des sels polymères de type linéaire comprenant des motifs acide  $\beta$ -(1→4)-D-mannosyluroniques et acide  $\alpha$ -(1→4)-L-gulosyluroniques.

Parmi ceux-ci, on préfère, plus particulièrement, les alginates présentant une masse molaire moyenne comprise entre 1000 et 10000 g/mol, mieux encore entre 3000 et 6000 g/mol.

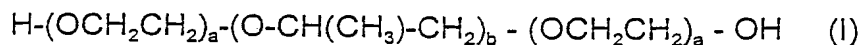
La quantité d'agent épaississant est limitée selon l'invention ; elle ne doit pas dépasser 10% en poids par rapport au poids total de la phase aqueuse continue. De préférence, la teneur en agent épaississant est comprise entre 1 et

5% en poids par rapport au poids total de la phase aqueuse continue, mieux encore entre 1 et 3% en poids, une valeur nettement préférée étant autour de 1,5% en poids.

Les tensioactifs de type copolymère séquencé de l'oxyde d'éthylène et de l'oxyde de propylène sont largement répandus dans la technique.

Il est essentiel selon l'invention que ledit copolymère soit hydrosoluble. Sont préférés, les copolymères présentant un HLB supérieur à 15, mieux encore supérieur à 20 et par exemple d'au moins 25. Le terme HLB (Hydrophilic Lipophilic Balance) désigne le rapport de l'hydrophilie des groupements polaires des molécules de tensioactifs à l'hydrophobie de leur partie lipophile. Des valeurs de HLB sont notamment rapportées dans différents manuels de base tels que le « Handbook des excipients pharmaceutiques, The Pharmaceutical Press, London, 1994)».

Selon un mode de réalisation préféré de l'invention, on utilise à titre de copolymère séquencé préféré, un copolymère répondant à la formule (I) :



dans laquelle

a est un entier compris entre 50 et 120, de préférence entre 70 et 110 ; et b est un entier compris entre 20 et 100, de préférence entre 30 et 70.

De tels polymères sont commercialisés par la Société ICI sous la marque Synperonic PE®.

Parmi ceux-ci, on sélectionnera avantageusement ceux présentant une masse molaire comprise entre 2000 et 15000 g/mol, de préférence entre 5000 et 14000 g/mol, de préférence entre 8000 et 12000 g/mol.

La viscosité cinématique des polymères de type Synperonic PE® est de préférence comprise entre 150 et 1200 mm<sup>2</sup>.s<sup>-1</sup> à 100°C, mieux encore entre 500 et 1100 mm<sup>2</sup>.s<sup>-1</sup>.

On préfère plus particulièrement le Poloxamer 188 de formule (I) ci-dessus dans laquelle a = 75 et b = 30.

La quantité de copolymère tensioactif devant être utilisée est facilement déterminée par l'homme de métier à l'aide de ses connaissances de

base de la technique, en fonction de la nature dudit copolymère, ainsi que de la nature des différents constituants en présence.

Lorsque le copolymère tensioactif répond à la formule (I) ci-dessus et en présence d'un alginat dans la phase aqueuse continue, à titre d'agent  
5 épaississant, une teneur en copolymère variant entre 3 et 10%, par exemple entre 3 et 8% en poids par rapport au poids total de la phase aqueuse continue est particulièrement appropriée.

La présence d'un agent d'équilibrage de la pression osmotique dans la phase aqueuse continue est une caractéristique essentielle de l'invention.  
10 Selon l'invention, l'agent d'équilibrage de la pression osmotique est une substance hydrophile dénuée d'activité de surface.

A titre d'agents d'équilibrage utilisables selon l'invention, l'homme du métier pourra mettre en oeuvre l'un quelconque des agents d'équilibrage couramment utilisés dans la technique.

15 Des exemples particulièrement préférés en sont le sorbitol, le glycérol et les sels minéraux tels que les sels d'ammonium et les sels de métaux alcalins ou alcalino-terreux.

Selon un mode de réalisation préféré de l'invention, on utilise un glucide monosaccharidique, tel que le fructose, le lyxose, l'arabinose, le ribose,  
20 le xylose, le glucose, l'altrose, le mannose, l'idose, le galactose, l'érythrose, le thréose, le sorbose, le fucose ou le rhamnose, le glucose étant nettement préféré.

L'homme du métier fixera facilement la concentration en agent d'équilibrage de la pression osmotique en fonction de la concentration en  
25 substance active présente dans la phase aqueuse interne.

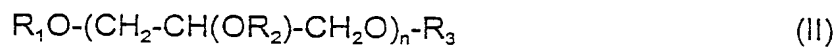
Plus précisément, la concentration en agent d'équilibrage sera déterminée de façon à assurer l'équilibre osmotique entre la phase aqueuse interne et la phase aqueuse continue. Elle dépend de l'osmolalité de la ou des substances actives hydrophiles (présentes dans la phase aqueuse interne) ainsi  
30 que de l'osmolalité dudit agent d'équilibrage dans la phase aqueuse continue.

L'émulsion Ei comprend de 50 à 95% en poids, par rapport au poids total de Ei, de préférence au moins 60% de gouttelettes, par exemple entre 60 et 80% en poids, d'une phase aqueuse interne. Cette concentration en gouttelettes est indispensable pour procurer à l'émulsion Ei une viscosité suffisante.

Le caractère fractionnable de l'émulsion double résultante ainsi que la possibilité de préparer une émulsion double monodisperse impose en effet que la viscosité de l'émulsion  $E_i$  soit inférieure ou égale à la viscosité de la phase aqueuse continue. A titre d'indication la viscosité de la phase aqueuse continue  
 5 varie entre 10 et 10000 cp.

La nature de la phase huileuse de l'émulsion  $E_i$  n'est pas déterminante selon l'invention, dès lors que les caractéristiques de viscosité sont assurées et dans la mesure où celle-ci, contient à titre de tensioactif du polyricinoléate de polyglycérol.

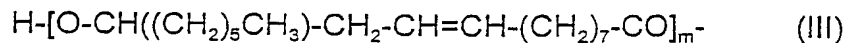
10 Le polyricinoléate de polyglycérol répond à la formule :



où

$n$  est égal de 2 à 12 ;

15  $R_1$ ,  $R_2$  et  $R_3$  représentent chacun, indépendamment, H ou un radical dérivé de l'acide ricinoléique de formule (III), l'un au moins représentant ce dérivé:



où

$m$  est égal de 2 à 10.

20 De préférence,  $n = 2-10$  et  $m = 2-10$  ; plus préférentiellement,  $n = 2-5$  et  $m = 4-10$ .

Des exemples de polyricinoléate de polyglycérol du commerce sont Admul Wol 1403 (Quest), Radiamuls Poly 2253 (Fina) et Grindsted PGPR 90 (Danisco).

25 Les polyricinoléates de polyglycérol préférentiellement utilisés selon l'invention sont ceux par lesquels  $n$  varie entre 2 et 5 (et vaut par exemple 3) et  $m$  varie entre 5 et 10 (et vaut par exemple 7).

Selon une variante préférée de l'invention, la phase huileuse comprend de 60 à 99% en poids de polyricinoléate de polyglycérol.

30 La phase huileuse comprend généralement une ou plusieurs huiles dont la nature n'est pas critique.

Par "huile", on entend selon l'invention toute substance liquide hydrophobe, insoluble ou très peu soluble dans l'eau, susceptible d'être mise en

émulsion aqueuse en présence du polyricinoléate de polyglycérol comme agent tensioactif.

Une telle substance hydrophobe et insoluble peut être par un exemple un polymère organique tel qu'un polyorganosiloxane, une huile minérale telle que  
5 l'hexadécane, une huile végétale telle que de l'huile de soja ou d'arachide ou des cristaux liquides (lyotropiques ou thermotropiques).

De manière préférée, la phase huileuse contient un hydrocarbure en  $C_8$ - $C_{30}$  aliphatique, cyclique et/ou aromatique. A titre d'exemple, la phase huileuse comprend du dodécane.

10 A titre d'exemple, la phase huileuse comprend de 60 à 99% en poids de polyricinoléate de polyglycérol et de 1 à 40% en poids de dodécane.

La phase aqueuse interne comprend au moins une substance active hydrosoluble.

De telles substances actives sont préférablement sous forme de sels  
15 ou de polymères hydrosolubles.

Néanmoins, il peut s'agir de n'importe quel type de substance active généralement utilisée dans l'un ou plusieurs des domaines pharmaceutique, cosmétique, phytosanitaire, alimentaire et/ou des peintures.

Elle peut ainsi être choisie parmi les vitamines (E, C), enzymes,  
20 insuline, agents antalgiques, antimétaboliques, anti-inflammatoires ou antiglaucomateux, vaccins, agents anti-cancéreux, antagonistes narcotiques, agents de détoxication (salicylates, barbiturates), agents dépilatoires, agents correcteurs ou masqueurs de goût, sels hydrosolubles, acides, bases, vinaigre, glucose, colorants, conservateurs ou leurs mélanges.

25 Lorsque la substance active n'est pas sous la forme de sel organique ou minéral ou de polymère hydrosoluble, il est avantageux d'ajouter à ladite phase aqueuse interne un sel tel qu'un chlorure de métal alcalin (NaCl ou KCl) ou un polymère hydrosoluble tel qu'un alginat, de l'hydroxyéthylcellulose, de la carboxyméthylcellulose ou un acide poly(acrylique).

30 La concentration en substance active dépend de la nature de la substance active et de l'application envisagée.

L'émulsion double de l'invention peut-être préparée selon un procédé consistant à :



a - disperser, de façon conventionnelle, une solution aqueuse  $A_1$  comprenant au moins une substance active hydrophile dans une phase huileuse comprenant du polyricinoléate de polyglycérol comme agent tensioactif, de façon à obtenir une émulsion inverse stable de type eau dans huile, la quantité de phase aqueuse  $A_1$  étant choisie de façon à conduire à une émulsion inverse comprenant de 50 à 95 % en poids de gouttelettes de phase aqueuse interne ;

b - soumettre l'émulsion obtenue à l'étape précédente à un cisaillement contrôlé de telle sorte qu'un même cisaillement maximal soit appliqué à l'ensemble de l'émulsion, de façon à obtenir l'émulsion inverse monodisperse correspondante ;

c - ajouter, goutte à goutte, sous agitation constante, l'émulsion monodisperse résultante dans une phase aqueuse  $A_2$  comprenant 1 à 10 % en poids d'un agent épaississant polysaccharidique ; un copolymère séquencé d'oxyde d'éthylène et d'oxyde de propylène, à titre de tensioactif ; et un agent d'équilibrage de la pression osmotique, ladite phase aqueuse  $A_2$  présentant une viscosité au moins égale à la viscosité de l'émulsion monodisperse.

A l'étape a) l'émulsification est mise en oeuvre de façon conventionnelle. Lors de la dispersion de la phase aqueuse  $A_1$  dans la phase huileuse, la phase huileuse est maintenue sous agitation par utilisation de l'un quelconque des dispositifs couramment utilisés dans la technique.

Parmi les dispositifs connus, on préfère les agitateurs mécaniques à cisaillement dont la géométrie assure une certaine homogénéité de cisaillement et ceci de façon à éviter la formation de gouttelettes de trop petite dimension et notamment d'un diamètre inférieur à 1  $\mu\text{m}$ .

A l'étape b), l'émulsion inverse obtenue à l'étape a), qui est polydisperse, est transformée en émulsion inverse monodisperse. La technique utilisée pour ce faire est celle décrite dans la demande internationale WO 97/38787. Elle est rappelée ci-après.

A l'étape c), il est essentiel selon l'invention de veiller à ce que chaque goutte d'émulsion inverse monodisperse obtenue à l'étape précédente b) soit incorporée dans la phase continue (phase aqueuse  $A_2$ ) avant d'ajouter la goutte suivante. Ceci permet d'éviter la formation de gouttelettes d'émulsion multiple en dispersion dans la phase continue  $A_2$ , une émulsion multiple étant définie comme la superposition de plus de deux émulsions.

De façon à répondre à cette exigence, l'homme de métier réglera la vitesse d'introduction des gouttes en fonction du type d'agitateur utilisé et de l'efficacité de l'agitation.

De façon avantageuse, la phase continue  $A_2$  est maintenue sous agitation par action d'un moulin colloïdal. A titre d'indication, la vitesse de rotation des pales est inférieure à 1 tour par seconde et la vitesse d'introduction des gouttes est maintenue au dessous de 1 goutte par seconde.

Il doit être entendu cependant que selon l'invention, la phase aqueuse continue  $A_2$  ne doit pas être agitée trop vigoureusement, de façon à ne pas provoquer la formation de gouttelettes d'émulsion d'un diamètre inférieur à 1  $\mu\text{m}$ .

L'émulsion obtenue, selon ce procédé, est polydisperse, c'est-à-dire que la distribution du diamètre des gouttelettes d'émulsion inverse  $E_i$  est large, la polydispersité étant supérieure à 30%.

L'émulsion obtenue est par ailleurs viscoélastique.

Le terme viscoélastique a la signification qui lui est généralement attribuée dans la technique. De manière générale, un matériau est dit viscoélastique lorsque sous l'effet d'un cisaillement il présente à la fois les caractéristiques d'un matériau purement élastique, c'est-à-dire qu'il est capable de stocker de l'énergie, ainsi que les caractéristiques d'un matériau purement visqueux, c'est-à-dire qu'il est également capable de dissiper de l'énergie.

Selon l'invention, le domaine de viscoélasticité est délimité par les équations (1) et (2) suivantes figurant les variations du module élastique  $G'$  et du module de dissipation  $G''$  :

$$(1) \quad 1.10^{-2} \text{ dyne/cm}^2 \quad (1.10^{-3} \text{ N/m}^2) \leq (G'^2 + G''^2)^{1/2} \leq 1.10^8 \text{ dyne/cm}^2 \quad (1.10^7 \text{ N/m}^2).$$

$$(2) \quad \frac{G'}{G''} \geq 0,01$$

$G'$  et  $G''$  étant mesurés au taux de cisaillement maximal auquel on entend soumettre l'émulsion primaire.

De manière préférée, les modules  $G'$  et  $G''$  satisfont les équations suivantes (3) et (4).

$$(3) \quad 1 \text{ dyne/cm}^2 \quad (1.10^{-1} \text{ N/m}^2) \leq (G'^2 + G''^2)^{1/2} \leq 1.10^4 \text{ dyne/cm}^2 \quad (1.10^3 \text{ N/m}^2)$$

$$(4) \quad 0,1 \leq \frac{G'}{G''} \leq 10$$

Selon un second de ses aspects, l'invention concerne un procédé de préparation d'une émulsion double de type eau dans huile dans eau, stable, monodisperse au départ de l'émulsion double polydisperse correspondante de l'invention.

Ce procédé comprend l'étape d) essentielle consistant à soumettre l'émulsion polydisperse obtenue à l'issue de l'étape c) précédente à un cisaillement contrôlé de telle sorte qu'un même cisaillement maximal soit appliqué à l'ensemble de l'émulsion. La technique utilisée pour ce faire est la même qu'à l'étape b) ci-dessus, à savoir celle exposée dans la demande internationale WO 97/38787. Cette technique est maintenant exposée en détail.

On peut envisager par exemple de soumettre l'ensemble de l'émulsion à un taux de cisaillement constant.

Cependant, l'invention n'entend pas se limiter à ce mode de réalisation particulier.

De fait, le taux de cisaillement peut être distinct, à un temps donné, pour deux points de l'émulsion.

En variant la géométrie du dispositif utilisé pour générer les forces de cisaillement, il est possible de moduler le taux de cisaillement appliqué à l'émulsion dans le temps ou/et l'espace.

Pour autant que l'émulsion soit en écoulement lorsque soumise au cisaillement, chaque partie de l'émulsion peut être ainsi soumise à un taux de cisaillement qui varie dans le temps. Le cisaillement est dit contrôlé lorsque quelle que soit la variation dans le temps du taux de cisaillement, celui-ci passe par une valeur maximale qui est la même pour toutes les parties de l'émulsion, à un instant donné qui peut différer d'un endroit à l'autre de l'émulsion.

De manière préférée, de façon à contrôler le cisaillement, on introduit l'émulsion double polydisperse dans un dispositif approprié.

Des dispositifs appropriés sont décrits dans la demande FR 97 00690 ou dans la demande internationale WO 97/38787.

Brièvement, un dispositif approprié est une cellule de Couette dans laquelle le cisaillement est constant, la cellule de Couette étant constituée de deux cylindres concentriques en rotation l'un par rapport à l'autre.

Un second dispositif est une cellule constituée de deux plaques parallèles en mouvement oscillant l'une par rapport à l'autre et entre lesquelles on force l'émulsion double polydisperse.

Un autre dispositif est une cellule constituée de deux disques concentriques en rotation l'un par rapport à l'autre et entre lesquels circule l'émulsion double polydisperse.

Ces cellules sont couramment utilisées dans des appareils commerciaux, en particulier des rhéomètres permettant de mesurer les propriétés viscoélastiques de liquides (par exemple : CARRIMED ou RHEOMETRICS).

La valeur maximale du taux de cisaillement auquel est soumise l'émulsion primaire dépend de la fréquence de rotation, de la fréquence d'oscillation et/ou de l'amplitude d'oscillation du mouvement des plaques, cylindres et disques des dispositifs décrits ci-dessus.

De façon générale, on a constaté qu'une valeur élevée du taux maximal de cisaillement conduit à la formation d'émulsions constituées de gouttelettes d'émulsion  $E_i$  de très petite dimension et présentant une distribution granulométrique très étroite.

De façon à augmenter la valeur du taux de cisaillement maximal, l'homme du métier peut jouer sur plusieurs paramètres, à savoir la fréquence de rotation, la fréquence d'oscillation et/ou l'amplitude d'oscillation du mouvement des plaques, cylindres et disques des dispositifs décrits ci-dessus, ainsi que sur la dimension des enceintes respectives de ces différents dispositifs dans la direction perpendiculaire au sens de l'écoulement imposé par le mouvement de la surface.

On notera que le taux maximal de cisaillement varie de façon linéaire avec l'amplitude d'oscillation et/ou la fréquence du mouvement et de façon inversement proportionnelle avec la dimension de l'enceinte dans une direction perpendiculaire à l'écoulement.

On préfère, que le taux maximal de cisaillement soit compris entre 1 et  $1.10^5 \text{ s}^{-1}$ , de préférence entre 100 et  $5000 \text{ s}^{-1}$ , par exemple entre 500 et  $5\,000 \text{ s}^{-1}$ .

Il est important, selon l'invention, que l'écoulement de l'émulsion double, polydisperse, de départ soit homogène (absence de fractures) lors de son passage dans l'un quelconque des dispositifs décrits ci-dessus.

5 Plus précisément lorsque le cisaillement contrôlé est réalisé par mise en contact de ladite émulsion avec une surface solide en mouvement, un écoulement homogène est caractérisé par un gradient de vitesse constant dans une direction perpendiculaire à la surface solide en mouvement.

Un moyen de contrôler l'écoulement consiste à jouer sur la dimension d des enceintes dans la direction perpendiculaire au sens de l'écoulement  
10 imposé par le mouvement de la surface.

On notera que, dans le cas du dispositif de Couette, cette dimension d est définie par la différence ( $R_3 - R_2$ ) où  $R_2$  et  $R_3$  sont respectivement les rayons des cylindres interne et externe du dispositif de Couette.

Dans le cas de la cellule constituée de deux plaques parallèles en  
15 mouvement oscillant l'une par rapport à l'autre, cette dimension d est défini par la distance séparant les deux plaques dans une direction qui leur est perpendiculaire.

Dans le cas de la cellule constituée de deux disques concentriques en rotation l'un par rapport à l'autre, cette dimension est définie par la distance  
20 séparant les deux disques dans la direction de l'axe de rotation du disque en mouvement.

De façon générale, un écoulement hétérogène peut être rendu homogène par réduction de la taille de l'enceinte et plus particulièrement par réduction de sa dimension dans la direction perpendiculaire au sens de  
25 l'écoulement.

Ainsi dans le cas des trois dispositifs mentionnés ci-dessus, la dimension d est préférablement maintenue au-dessous de 200  $\mu\text{m}$ , par exemple entre 100 et 200  $\mu\text{m}$ .

Le procédé de l'invention permet de préparer des émulsions doubles  
30 dont la taille des gouttelettes d'émulsion  $E_i$  d'un diamètre situé dans l'intervalle 1 et 50  $\mu\text{m}$ , notamment dans l'intervalle 2 et 10  $\mu\text{m}$ .

La valeur du diamètre des gouttelettes de l'émulsion  $E_i$  peut être mesurée par mise en œuvre de l'une quelconque des méthodes connues de l'art antérieur : deux de ces méthodes sont couramment utilisées dans la technique.

La première est la microscopie à contraste de phase, la seconde est la granulométrie laser. Une troisième méthode appropriée au cas d'émulsions constituées d'au moins 65 % en poids de phase dispersée consiste à remplir de l'émulsion double une cellule permettant la transmission d'au moins 80 % de la lumière incidente. En envoyant un faisceau laser à travers la cellule et en plaçant un écran sur le trajet après la cellule on remarque un anneau de diffusion dont la position donne directement le diamètre moyen  $2a$  des gouttelettes en utilisant la formule classique :

$$2a = \lambda \cdot (n \cdot \sin \theta / 2)^{-1}$$

$\theta$  étant l'angle formé par la position de l'anneau et le faisceau initial,  $\lambda$  étant la longueur d'onde de la lumière, et  $n$  étant d'indice de réfraction du milieu.

En procédant ainsi, à l'étape b) et à l'étape d) décrites ci-dessus, on obtient des émulsions monodisperses, c'est-à-dire dont la polydispersité est dans tous les cas inférieure à 30 %, de préférence comprise entre 5 et 25 %, par exemple comprise entre 10 et 20 % ou au moins comprise entre 15 et 20 %.

A l'étape b) la polydispersité caractérise la distribution du diamètre des gouttelles de phase aqueuse interne  $A_1$ .

A l'étape d) la polydispersité caractérise la distribution du diamètre des gouttelettes d'émulsion inverse  $E_i$ .

Le procédé de l'invention trouve des applications dans de nombreux domaines tels que les domaines pharmaceutiques, cosmétiques, le domaine des détergents, le domaine de l'affichage à cristal liquide, le domaine du phytosanitaire et des peintures à l'eau. Les émulsions de l'invention sont également utiles dans le traitement des surfaces.

Les exemples suivants lesquels font référence aux figures 1 à 5, illustrent plus avant l'invention.

Pour tous les exemples, le dispositif utilisé pour la préparation d'émulsions monodisperses à partir d'émulsions correspondantes polydisperses est la cellule de Couette représentée à la figure 1 : celle-ci est constituée de deux cylindres concentriques 2 et 3 en rotation constante l'un par rapport à l'autre. Sur la figure 1, le cylindre interne 2 est immobile alors que le cylindre externe 3 est animé d'un mouvement de rotation uniforme par rapport à un axe

d'entraînement 15. Les cylindres concentriques 2 et 3 délimitent une enceinte 4 annulaire. Aux extrémités supérieure et inférieure de l'enceinte 4 sont disposés deux roulements à billes étanches 5 et 6 annulaires. Un couvercle 7 dont les dimensions correspondent à celles du cylindre externe 3 ferme la partie supérieure du dispositif 1.

Les cylindres 2 et 3 concentriques sont décalés l'un par rapport à l'autre dans le sens de la longueur de telle sorte que la partie inférieure 8 du cylindre interne repose sur un support plan 9.

La cellule de Couette 1 représentée sur la figure 1 comprend également un conduit d'alimentation 10 en émulsion polydisperse qui traverse le support 9 et débouche dans la partie supérieure 11 de l'enceinte 4. L'autre extrémité du conduit d'alimentation est reliée à un réservoir 12 contenant l'émulsion polydisperse. Le débit d'alimentation en émulsion polydisperse est contrôlé par un piston 13. La partie inférieure de l'enceinte 4 diamétralement opposée au point 11 est munie d'une conduite d'évacuation 14 de l'émulsion monodisperse laquelle traverse le support plan 9.

Le dispositif de la figure 1 permet la préparation en continu de l'émulsion monodisperse cible. En cours de production, l'enceinte 4 est alimentée en continu en émulsion polydisperse par la conduite 10. L'émulsion polydisperse circule dans l'enceinte 4 tout en étant soumise à des forces de cisaillement engendrées par la rotation uniforme du cylindre externe 3 sur lui-même.

Dans un tel dispositif l'émulsion polydisperse est soumise à un taux de cisaillement constant, le taux de cisaillement étant défini ici comme le rapport de la vitesse linéaire au point de contact avec la surface du cylindre externe 3 à la différence  $(R_3 - R_2)$  où  $R_2$  et  $R_3$  sont respectivement les rayons des cylindres interne 2 et externe 3.

La taille des gouttelettes d'émulsion  $E_i$  a été déterminée dans tous les cas par microscopie à contraste de phase et par granulométrie laser.

**EXEMPLE 1**

**Préparation d'une émulsion double monodisperse pour laquelle le diamètre moyen des gouttelettes d'émulsion  $E_i$  est de 0,3  $\mu\text{m}$ .**

Dans cet exemple, on simule la présence d'une substance active dans  
5 la phase aqueuse interne en introduisant dans celle-ci du chlorure de potassium.

Dans un premier temps, on prépare une émulsion inverse polydisperse, eau dans dodécane, stabilisée par du polyricinoléate de polyglycérol. Cette émulsion inverse est préparée en introduisant une solution  
10 aqueuse 0,2 M de chlorure de potassium dans une phase continue, maintenue sous agitation constante et constituée de dodécane et de polyricinoléate de polyglycérol dans un rapport pondéral 1 : 9. La quantité de solution aqueuse ajoutée est telle que la phase aqueuse dispersée représente 80 % de la masse totale de l'émulsion inverse.

Cette émulsion inverse est ensuite cisailée à un taux de cisaillement  
15 de 1050  $\text{s}^{-1}$  dans un dispositif de Couette caractérisé par un entrefer  $d$  de 100  $\mu\text{m}$ . L'émulsion obtenue  $E_i^\circ$  est monodisperse, le diamètre moyen des gouttelettes de phase aqueuse interne étant de 0,3  $\mu\text{m}$ .

On verse une solution aqueuse constituée d'eau, de 2 % en poids d'alginate HF120L (polysaccharide de masse molaire moyenne 5 400 g), de 5 %  
20 en poids de synperonic PE/F 68 (commercialisé par ICI, viscosité = 1325 cp à 77°C, masse molaire = 8 350, HLB = 29 et formule I dans laquelle  $a = 75$  et  $b = 30$ ) et de glucose en une quantité suffisante pour que ladite solution aqueuse soit 0,4 M en glucose, dans un moulin colloïdal. La vitesse de rotation des pales est fixée à 1 tour par seconde. On ajoute alors, goutte à goutte, à ladite phase  
25 aqueuse, maintenue sous agitation, l'émulsion inverse monodisperse  $E_i^\circ$  préparée ci-dessus. La quantité d'émulsion  $E_i^\circ$  versée dans la solution aqueuse de glucose, d'alginate et de synperonic PE/F68 est telle que le rapport  $\varnothing g$  (fraction massique d'émulsion  $E_i^\circ$ ) de la masse d'émulsion  $E_i^\circ$  à la masse totale de l'émulsion double est de 0,70.

30 La vitesse d'introduction des gouttes de l'émulsion  $E_i^\circ$  dans la phase aqueuse est ajustée de façon à assurer l'incorporation de chaque goutte avant introduction de la goutte suivante.

L'émulsion obtenue, qui est une émulsion double, stable, polydisperse, est alors introduite dans une cellule de Couette, telle que



représentée à la figure 1, pour laquelle  $R_3 - R_2 = 100 \mu\text{m}$  et dans laquelle le taux de cisaillement constant est de  $1050 \text{ s}^{-1}$ . En sortie du dispositif de Couette, on récupère une émulsion double, stable, monodisperse caractérisée par une polydispersité inférieure à 20 %, la polydispersité étant définie comme le rapport  
5 de l'écart-type de la courbe de Gauss représentant la variation du volume occupé par la matière dispersée en fonction du diamètre des gouttelettes au diamètre moyen des gouttelettes d'émulsion  $E_i^0$ . Le diamètre moyen des gouttelettes d'émulsion  $E_i^0$  est de  $4 \mu\text{m}$ .

10

## **EXEMPLE 2**

**Etude de l'influence du taux de cisaillement et de la fraction massique de la phase aqueuse interne sur le diamètre des gouttelettes d'émulsion  $E_i$ .**

La fraction massique  $\varnothing_i$  de la phase aqueuse interne est définie  
15 comme le rapport de la masse de phase aqueuse interne à la masse totale de l'émulsion  $E_i$ .

A l'exemple 1,  $\varnothing_i$  vaut 0,8.

On prépare diverses émulsions inverses monodisperses  $E_i$  par simple dilution dans du dodécane de l'émulsion  $E_i^0$  préparée à l'exemple 1. On obtient  
20 ainsi trois émulsions de  $\varnothing_i$  différents :

$$E_i^1 : \varnothing_i = 0,75$$

$$E_i^2 : \varnothing_i = 0,65$$

$$E_i^3 : \varnothing_i = 0,55$$

En opérant comme à l'exemple 1, on prépare, à partir de ces  
25 émulsions inverses monodisperses, trois émulsions doubles polydisperses de fraction massique  $\varnothing_g$  identique et égale à 0,70,  $\varnothing_g$  étant définie comme à l'exemple 1, c'est-à-dire comme le rapport de la masse d'émulsion  $E_i^1$ ,  $E_i^2$  respectivement  $E_i^3$ , à la masse totale d'émulsion double. Puis ces émulsions doubles polydisperses sont cisailées dans un dispositif de Couette.

30 La distance  $R_3 - R_2$  dans la cellule de Couette est fixée à  $100 \mu\text{m}$ . On fait varier la vitesse de rotation du cylindre 3 de telle sorte que le taux de cisaillement varie entre  $150$  et  $12\,000 \text{ s}^{-1}$ .

Pour chaque taux de cisaillement, on mesure le diamètre moyen des gouttelettes d'émulsion  $E_i$ . La figure 2 représente les variations du diamètre

moyen des gouttelettes d'émulsion en fonction du cisaillement pour trois fractions massiques  $\phi_i$  différentes.

On observe une réduction du diamètre des gouttelettes à taux de cisaillement élevé, pour une fraction massique  $\phi_i$  donnée.

5 Par ailleurs, pour un cisaillement donné, on observe une réduction du diamètre des gouttelettes par réduction de la fraction massique  $\phi_i$ . Ainsi, deux paramètres permettent de contrôler le diamètre moyen des gouttelettes à savoir la fraction massique des gouttelettes de phase aqueuse interne et le taux de cisaillement.

10

### **EXEMPLE 3**

**Etude de l'influence du taux de cisaillement et de la fraction massique de l'émulsion inverse  $E_i$ .**

15 Au départ de l'émulsion inverse monodisperse  $E_i^2$  de  $\phi_i = 0,65$  préparée à l'exemple 2, on prépare diverses émulsions doubles polydisperses de  $\phi_g$  variés, en opérant comme à l'exemple 1 sinon que la solution aqueuse utilisée (phase continue externe) est constituée d'eau, de glucose (0,4 M), de 1,5 % en poids d'alginate et de 5 % en poids de synperonic PE/F 68.

20 Les quantités respectives d'émulsion monodisperse  $E_i^2$  et de solution aqueuse (phase continue) sont calculées de façon à obtenir des fractions massiques  $\phi_g$  d'émulsion différentes :

Pour une première émulsion double  $E^1$ ,  $\phi_g = 0,70$ .

Pour une seconde émulsion double  $E^2$ ,  $\phi_g = 0,80$ .

Pour une troisième émulsion double  $E^3$ ,  $\phi_g = 0,90$ .

25 Chacune des émulsions doubles polydisperses obtenues  $E^1$  à  $E^3$  est introduite dans une cellule de Couette ( $R_3 - R_2 = 100 \mu\text{m}$ ) et soumise à un taux de cisaillement donné.

Pour chaque émulsion double, on étudie l'influence du taux de cisaillement sur le diamètre des gouttelettes.

30 Les résultats sont rapportés à la figure 3.

De même qu'à l'exemple précédent, on observe une diminution du diamètre moyen des gouttelettes d'émulsion pour des valeurs croissantes du taux de cisaillement.

Dans le cas des trois émulsions  $E^1$ ,  $E^2$  et  $E^3$  les courbes représentant la variation du diamètre moyen en fonction du cisaillement sont quasiment superposables. L'influence de  $\varnothing_g$  sur le diamètre moyen des gouttelettes est pratiquement négligeable.

5

#### **EXEMPLE 4**

**Etude de l'influence de la viscosité de la phase aqueuse continue, externe.**

Dans cet exemple on prépare deux émulsions doubles polydisperses à concentration différente en alginate HF 120L.-

En opérant comme à l'exemple 1, on prépare les deux émulsions doubles polydisperses suivantes :

##### *Emulsion double $E^4$ :*

→ phase continue aqueuse, externe :

Pourcentage en poids ou concentration calculé(e) par rapport à la phase aqueuse externe, continue

glucose : .....	0,4 M
synperonic PE/F68 : .....	5 %
alginate : .....	2 %
20 eau : .....	qsp.

→ émulsion inverse monodisperse  $E_i^2$  :  $\varnothing_g = 0,7$

##### *Emulsion double $E^5$ :*

→ phase continue aqueuse, externe :

Pourcentage en poids ou concentration calculé(e) par rapport à la phase aqueuse externe, continue

glucose : .....	0,4 M
synperonic PE/F68 : .....	5 %
alginate : .....	3 %
25 eau : .....	qsp.

30 → émulsion inverse monodisperse  $E_i^2$  :  $\varnothing_g = 0,7$ .

L'émulsion monodisperse  $E_i^2$  est celle préparée à l'exemple 2. Les deux émulsions doubles polydisperses obtenues sont introduites dans une

cellule de Couette ( $R_3 - R_2 = 100 \mu\text{m}$ ) et soumises à un taux de cisaillement donné.

Pour chaque émulsion double, on étudie l'influence du taux de cisaillement sur le diamètre des gouttelettes. Les résultats sont rapportés à la figure 4.

Pour un cisaillement donné, plus la viscosité de la phase aqueuse continue est importante (quantité plus importante d'alginate), plus le diamètre moyen des gouttelettes d'émulsion est petit.

Notons que dans le cas de l'émulsion  $E^4$  (alginate : 2 % en poids), et pour un cisaillement de  $1\,680 \text{ s}^{-1}$ , on obtient une distribution très resserrée de la taille des gouttelettes.

- diamètre moyen =  $5,3 \mu\text{m}$
- polydispersité = 10,5 %

#### EXEMPLE COMPARATIF

En opérant comme à l'exemple 1, on prépare l'émulsion double  $E_c$  suivante définie par une fraction massique  $\varnothing_g$  de 0,9, où  $\varnothing_g$  représente le rapport de la masse d'émulsion  $E_i^2$  à la masse totale de l'émulsion double :

→ phase aqueuse continue externe :

Pourcentage en poids ou concentration calculé(e) par rapport à la phase aqueuse externe :

glucose : .....	0,4 M
synperonic PE/F68 : .....	25 %
eau : .....	qsp.

→ émulsion inverse monodisperse  $E_i^2$  de l'exemple 2.

Dans le dispositif de Couette de la figure 1 ( $R_3 - R_2 = 100 \mu\text{m}$ ), on étudie l'influence du taux de cisaillement sur le diamètre des gouttelettes d'émulsion inverse.

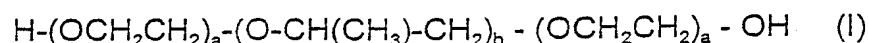
La figure 5 représente les variations du diamètre moyen des gouttelettes en fonction du taux de cisaillement.

Toutefois on observe très rapidement une coalescence des gouttelettes.

Ainsi l'absence d'alginate ou la présence d'une quantité excessive de synperonic PR/F68 dans la phase aqueuse externe conduit à une grande instabilité de l'émulsion double résultante.

REVENDICATIONS

1. Emulsion double stable, polydisperse, fractionnable, de type eau dans l'huile dans eau constituée de 50 à 95% en poids, par rapport au poids total de l'émulsion double, de gouttelettes d'une émulsion inverse monodisperse Ei dispersées dans une phase aqueuse continue ;
- 5       - la phase aqueuse continue comprenant un agent épaississant polysaccharidique à raison de 1 à 10% en poids par rapport au poids total de la phase aqueuse continue ; un copolymère séquencé hydrosoluble d'oxyde d'éthylène et d'oxyde de propylène à titre de tensioactif ; et un agent
- 10 d'équilibrage de la pression osmotique ;
- l'émulsion Ei présentant une viscosité inférieure ou égale à la viscosité de la phase aqueuse continue et étant constituée de 50 à 95% en poids, par rapport au poids total de Ei, de gouttelettes d'une phase aqueuse interne dispersées dans une phase huileuse ;
- 15       - la phase aqueuse interne comprenant au moins une substance active hydrophile ;
- la phase huileuse comprenant du polyricinoléate de polyglycérol à titre de tensioactif.
2. Emulsion double selon la revendication 1, caractérisée en ce qu'elle
- 20 comprend au moins 60% en poids de gouttelettes de l'émulsion Ei par rapport au poids total de l'émulsion double.
3. Emulsion double selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que l'agent d'équilibrage de la pression osmotique est le glucose.
- 25       4. Emulsion double selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que l'agent épaississant polysaccharidique est un alginat, de préférence un alginat présentant une masse molaire comprise entre 3000 et 6000 g/mol.
5. Emulsion double selon l'une quelconque des revendications
- 30 précédentes, caractérisée en ce que le copolymère séquencé a pour formule :



dans laquelle

a est un entier compris entre 50 et 120 ; et

b est un entier comprise entre 20 et 100.

6. Emulsion double selon la revendication 5, caractérisée en ce que la phase continue aqueuse comprend de 1 à 5% en poids, par rapport au poids total de la phase aqueuse continue, d'alginate, de préférence d'un alginate  
5 présentant une masse molaire comprise entre 3000 et 6000 g/mol, en tant qu'épaississant ; et de 3 à 10% en poids par rapport au poids total de la phase aqueuse continue du polymère séquencé de formule (I) tel que défini à la revendication 5, en tant que tensioactif.

7. Emulsion double selon l'une quelconque des revendications  
10 précédentes, caractérisée en ce que la phase aqueuse continue comprend du glucose à titre d'agent d'équilibrage de la pression osmotique, le rapport molaire de la concentration en glucose dans la phase continue aqueuse à la concentration en substance active dans la phase aqueuse interne étant compris entre 1,5 et 2,5.

15 8. Emulsion double selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que la phase huileuse comprend de 60 à 90% en poids de polyricinoléate de polyglycérol et de 1 à 40% en poids de dodécane.

9. Emulsion double selon l'une quelconque des revendications  
20 précédentes, caractérisée en ce que Ei comprend au moins 60% en poids de gouttelettes de phase aqueuse interne.

10. Procédé de préparation d'une émulsion double stable de type eau dans l'huile dans eau, monodisperse, caractérisé en ce que l'on soumet une émulsion double polydisperse selon l'une quelconque des revendications 1 à 9 à un cisaillement contrôlé de telle sorte qu'un même cisaillement maximal soit  
25 appliqué à l'ensemble de l'émulsion.

11. Procédé selon la revendication 10, caractérisé en ce que le cisaillement contrôlé est réalisé par mise en contact de ladite émulsion double polydisperse avec une surface solide en mouvement, le gradient de vitesse caractérisant l'écoulement de l'émulsion étant constant dans une direction  
30 perpendiculaire à ladite surface solide en mouvement.

12. Procédé selon l'une quelconque des revendications 10 à 11, caractérisé en ce que la valeur maximale du taux de cisaillement est de 1 à  $1.10^5$   $s^{-1}$ , de préférence de 100 à 5000  $s^{-1}$ .

13. Procédé selon l'une quelconque des revendications 10 à 12, caractérisé en ce que le cisaillement est réalisé à l'aide d'une cellule constituée de deux cylindres concentriques en rotation l'un par rapport à l'autre.

14. Procédé selon l'une quelconque des revendications 10 à 13, caractérisé en ce que le cisaillement est réalisé à l'aide d'une cellule constituée de deux plaques parallèles en mouvement oscillant l'une par rapport à l'autre.

15. Procédé selon l'une quelconque des revendications 10 à 14, caractérisé en ce que le cisaillement est réalisé à l'aide d'une cellule constituée de deux disques concentriques en rotation l'un par rapport à l'autre.

16. Emulsion double stable, monodisperse, de type eau dans huile dans eau, constituée de 50 à 95% en poids, par rapport au poids total de l'émulsion double, de gouttelettes d'une émulsion inverse monodisperse  $E_i$  dispersées dans une phase aqueuse continue ;

- la phase aqueuse continue comprenant un agent épaississant polysaccharidique à raison de 1 à 10% en poids par rapport au poids total de la phase continue aqueuse ; un copolymère séquencé hydrosoluble d'oxyde d'éthylène et d'oxyde de propylène à titre de tensioactif ; et un agent d'équilibrage de la pression osmotique ;

- l'émulsion  $E_i$  présentant une viscosité inférieure ou égale à la viscosité de la phase aqueuse continue et étant constituée de 50 à 95% en poids, par rapport au poids total de  $E_i$ , de gouttelettes d'une phase aqueuse interne dispersées dans une phase huileuse ;

- la phase aqueuse interne comprenant au moins une substance active hydrophile ;

- la phase huileuse comprenant du polyricinoléate de polyglycérol à titre de tensioactif.

17. Emulsion selon la revendication 16, caractérisée en ce que le diamètre moyen des gouttelettes d'émulsion  $E_i$  est compris entre 1 et 10  $\mu\text{m}$ .



1 / 3

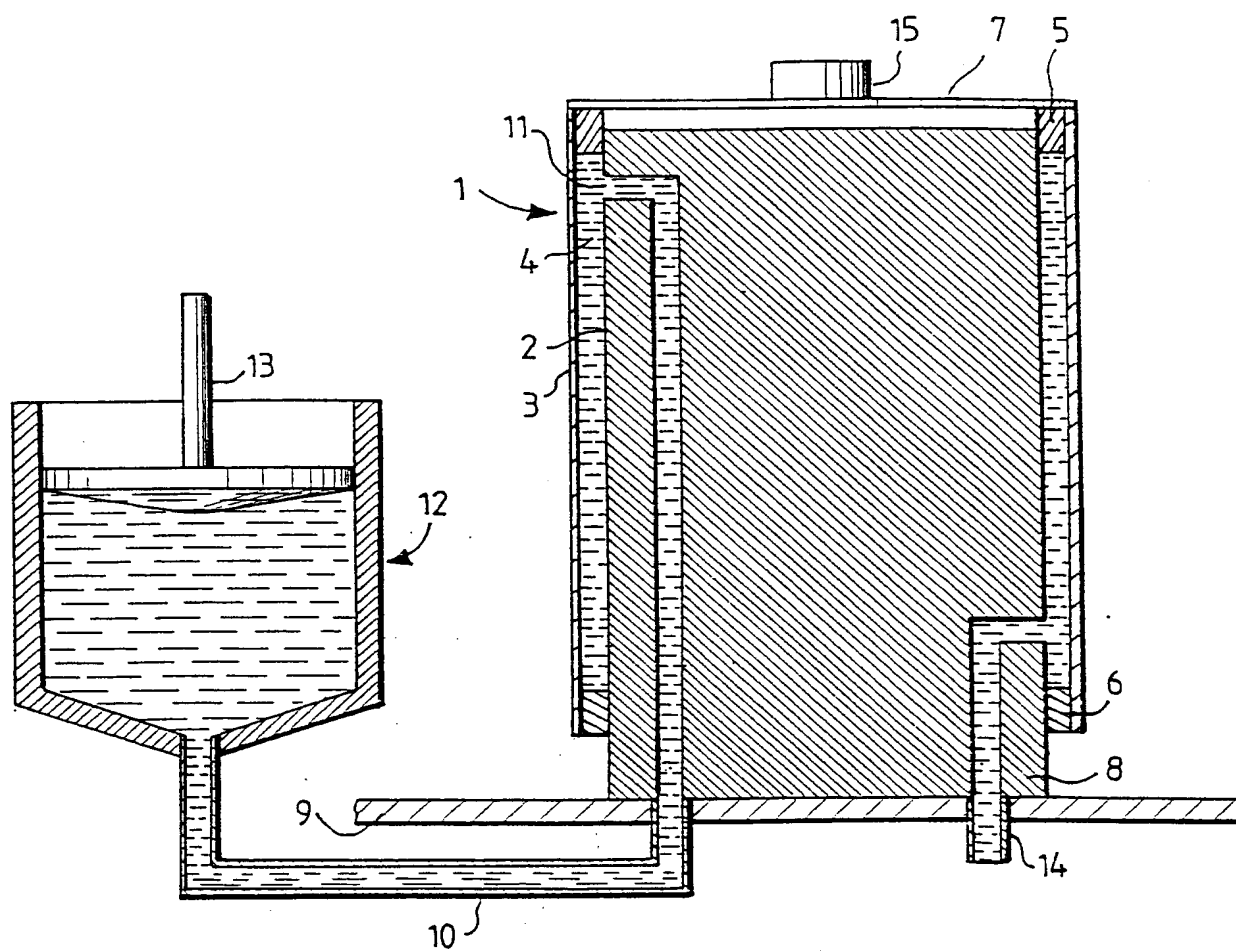
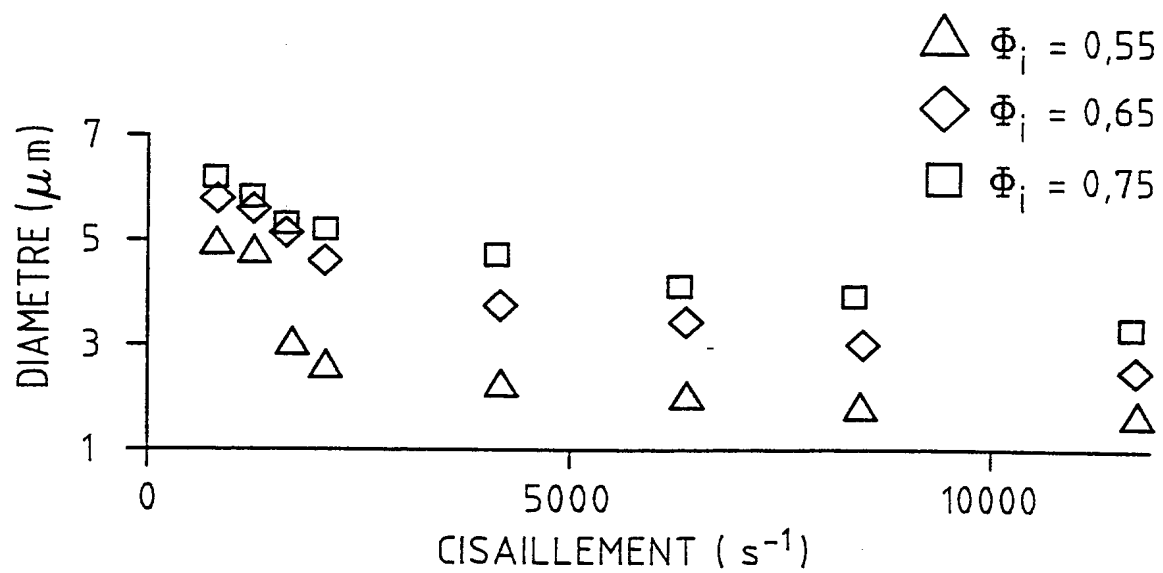
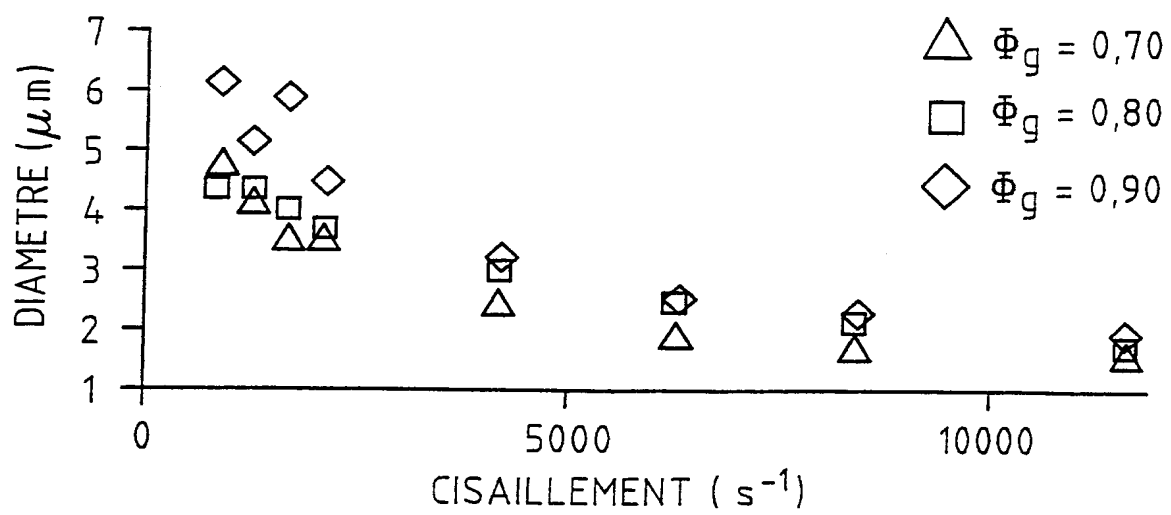
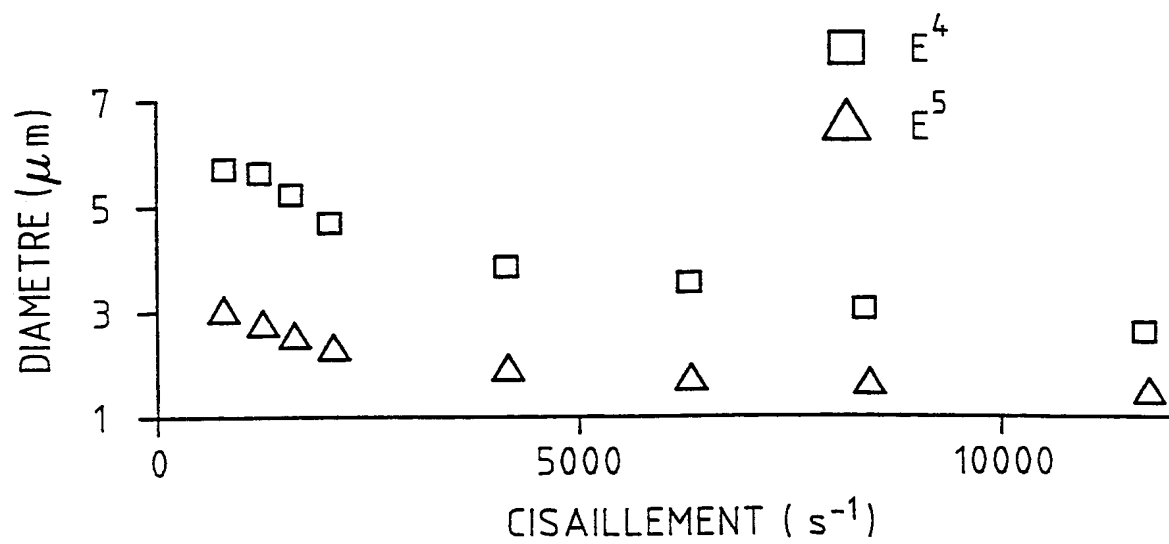
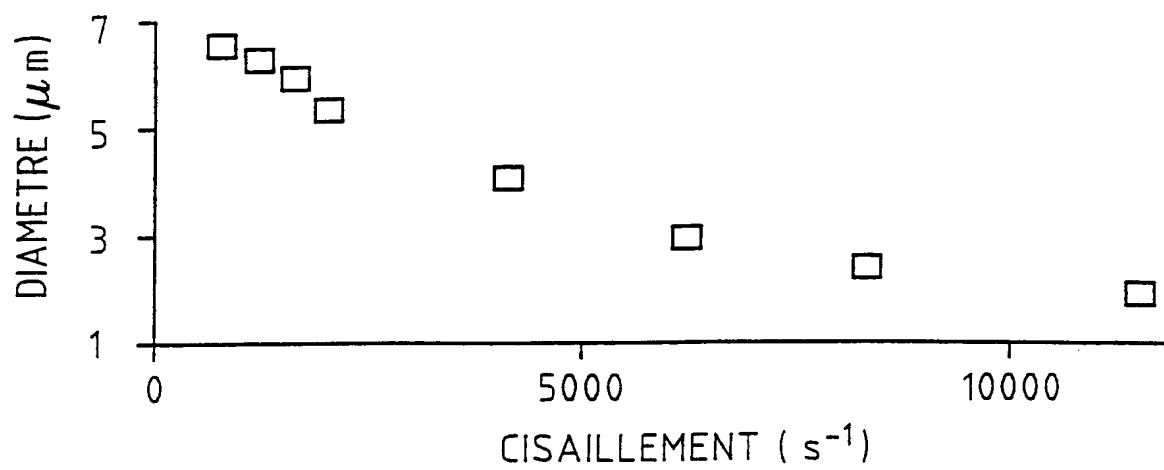


FIG.1

2/3

FIG.2FIG.3

3/3

FIG.4FIG.5

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 00/02434

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 B01F17/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 B01F

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 99 07463 A (CNRS) 18 February 1999 (1999-02-18) page 7, line 23 -page 8, line 16; claims 1-15	
A	WO 97 38787 A (CNRS) 23 October 1997 (1997-10-23) claims 1-21	



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

## \* Special categories of cited documents :

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- \*G\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

14 December 2000

Date of mailing of the international search report

21/12/2000

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Fouquier, J-P

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 00/02434

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
W0 9907463 A	18-02-1999	FR 2767064 A	12-02-1999
		AU 8988798 A	01-03-1999
		EP 0930933 A	28-07-1999
		JP 2000503685 T	28-03-2000
W0 9738787 A	23-10-1997	FR 2747321 A	17-10-1997
		AU 2703097 A	07-11-1997
		CA 2222308 A	23-10-1997
		EP 0843589 A	27-05-1998
		JP 11509473 T	24-08-1999
		US 5938581 A	17-08-1999

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Den. : Internationale No

PCT/FR 00/02434

## A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

CIB 7 B01F17/00

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

## B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 B01F

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ

## C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie °	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	WO 99 07463 A (CNRS) 18 février 1999 (1999-02-18) page 7, ligne 23 -page 8, ligne 16; revendications 1-15	
A	WO 97 38787 A (CNRS) 23 octobre 1997 (1997-10-23) revendications 1-21	



Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents



Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

### ° Catégories spéciales de documents cités:

- \*A\* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- \*E\* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- \*L\* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- \*O\* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- \*P\* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- \*T\* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- \*X\* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- \*Y\* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- \*&\* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

14 décembre 2000

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

21/12/2000

Norm et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Fouquier, J-P

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Den 9 Internationale No

PCT/FR 00/02434

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
W0 9907463 A	18-02-1999	FR 2767064 A	12-02-1999
		AU 8988798 A	01-03-1999
		EP 0930933 A	28-07-1999
		JP 2000503685 T	28-03-2000
W0 9738787 A	23-10-1997	FR 2747321 A	17-10-1997
		AU 2703097 A	07-11-1997
		CA 2222308 A	23-10-1997
		EP 0843589 A	27-05-1998
		JP 11509473 T	24-08-1999
		US 5938581 A	17-08-1999